

MicroRNAs orchestra the cellular processes driving failure of the heart

Citation for published version (APA):

Verjans, R. H. K. O. (2018). *MicroRNAs orchestra the cellular processes driving failure of the heart*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180223rv>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180223rv](https://doi.org/10.26481/dis.20180223rv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary / Samenvatting

S

Summary

Heart failure (HF) currently forms a major global health problem and its prevalence is predicted to increase in the future, since effective treatment is still lacking. This highlights the urgent need to develop novel treatment strategies to save the lives of millions of people globally. Specific miRNAs are differentially expressed during cardiac pathophysiology and possess the ability to impact cardiac disease progression, highlighting their potential as therapeutic target. Therefore, the main **aims** of this thesis are: **1) to identify miRNAs that regulate cellular processes driving failure of the myocardium**, and **2) to explore if the manipulation of some promising miRNA candidates (identified under aim 1) are able to retard heart failure progression**.

To address the first aim, we review in **chapter 2** the fundamental role of miRNAs in regulating molecular and cellular processes driving detrimental changes in the myocardium associated with senescence and heart failure. **Chapter 3** describes an *in vitro* high-throughput screening approach to determine the regulatory function of miRNAs in cardiomyocyte hypertrophy, cardiac fibrosis, and inflammation in a large scale. As a result, we identified miRNAs as pleiotropic regulators, describing previously unknown roles of miRNAs in cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and inflammation, and attribute new cellular functions to various well-known miRNAs.

Addressing the second aim, in chapter 4 through 6 we explored if the manipulation of selected promising miRNA candidates is able to retard heart failure progression. **Chapter 4** addresses the pivotal role of the miR-221/222 family in the process of myocardial fibrosis formation as an underlying factor of HF progression. Cardiac miR-221/222 levels negatively correlate with myocardial fibrosis in different patient populations with heart failure. Inhibition of this miRNA family in mice subjected to pressure-overload increased cardiac fibrosis and aggravated left ventricular dilation and dysfunction. In isolated rat cardiac fibroblasts, inhibition of miR-221/222 de-repressed TGF β -signaling, while overexpression of both miRNAs blunted TGF β -induced pro-fibrotic signaling. MiR-221/222 is thus a key regulator of fibrotic signalling in the heart.

Chapter 5 focuses on the negative-regulatory function of miR-151 in cardiomyocyte hypertrophy and its ability to modulate mitochondrial oxidative capacity of cardiomyocytes, probably via regulation of PGC-1 α . Although additional research needs to be conducted to validate and clarify the underlying mechanism, these findings mark miR-151 as an important regulator of the energetic profile of the heart.

Chapter 6 addresses the effect of miR-125a –identified as the strongest inducer of cell growth in neonatal cardiomyocytes (Chapter 3)– on cardiomyocyte cell cycle activity and the hypertrophic response. MiR-125a induces cardiomyocyte CDKi expression *in vivo* and *in vitro*, enhances cellular growth, and increases cardiac contractility and cardiomyocyte contraction frequency and amplitude. MiR-125a therefore is a modulator of cardiomyocyte differentiation and cell cycle activity. Whether miR-125a and its control of cell cycle re-entry have a role in the failing heart will be subject of further investigations.

Finally, in **chapter 7** we recapitulate the findings of our studies and discuss this in a broader perspective. Furthermore, we address possibilities and limitations of miRNA-based therapeutic strategies and its potential utility in the clinic.

Samenvatting

Hartfalen (HF) vormt momenteel een wereldwijd gezondheidsprobleem en de prevalentie hiervan is voorspeld in de toekomst toe te nemen aangezien effectieve behandeling nog steeds ontbreekt. Dit geeft de dringende behoefte aan om nieuwe behandelmethoden te ontwikkelen om zodoende de levens van miljoenen mensen wereldwijd te redden. Specifieke miRNAs komen differentieel tot expressie gedurende pathofysiologie van het hart en bezitten het vermogen om de progressie van hartziekten te beïnvloeden, wat hun potentie als therapeutisch doel duidt. Om die reden zijn de hoofddoelen van deze thesis: **1) het identificeren van miRNAs die in staat zijn om cellulaire processen die hartfalen bewerkstelligen, te reguleren, en 2) het bestuderen of het manipuleren van veelbelovende miRNA kandidaten (geïdentificeerd onder doel 1) in staat is om de progressie van hartfalen te remmen.**

Om het eerste doel te realiseren, bespreken we in **hoofdstuk 2** de fundamentele rol van miRNAs in het reguleren van moleculaire en cellulaire processen die nadelige veranderingen in het hart bewerkstelligen en geassocieerd worden met ouderdom en hartfalen. **Hoofdstuk 3** beschrijft een *in vitro* high-throughput screening methode voor het op grote schaal bepalen van de regulerende functie van miRNAs in hartspier hypertrofie, cardiale fibrose en inflammatie. Als resultaat hebben we miRNAs geïdentificeerd als pleiotrope regulatoren, beschreven we voorheen onbekende functies voor miRNAs in hypertrofie, fibrose en inflammatie, en schreven we nieuwe cellulaire effecten toe aan meerdere bekende miRNAs.

Bij het adresseren van de tweede doelstelling, hebben we in hoofdstuk 4 tot en met 6 onderzocht of de manipulatie van geselecteerde veelbelovende miRNA kandidaten in staat is om de progressie van hartfalen te remmen. **Hoofdstuk 4** beschrijft de centrale rol van de miR-221/222 familie in het proces van fibrose vorming in het hart als een onderliggende factor voor de progressie van hartfalen. Cardiale miR-221/222 levels correleren negatief met fibrose in het myocard bij verschillende patiënt populaties met hartfalen. Het remmen van deze miRNA familie in muizen blootgesteld aan druk-overbelasting, vermeerderd cardiale fibrose en verergerd linker ventrikel dilatatie en dysfunctie. In geïsoleerde rat cardiale fibroblasten, remming van miR-221/222 vermindert de onderdrukking van TGFβ-signalering. MiR-221/222 is dus een belangrijke regulator van fibrose signalering in het hart.

Hoofdstuk 5 spitst zich toe op de regulerende functie van miR-151 in hartspier hypertrofie en zijn vermogen om de mitochondriale oxidatieve capaciteit van hartspieren te moduleren, waarschijnlijk via regulatie van PGC-1α. Hoewel additioneel onderzoek uitgevoerd moet worden om dit te valideren en het onderliggende mechanisme te verhelderen, markeren deze bevindingen miR-151 als een belangrijke regulator van het energie profiel van het hart.

Hoofdstuk 6 richt zich op het effect van miR-125a –geïdentificeerd als sterkste veroorzaker van celgroei in neonatale hartspieren (hoofdstuk 3)- op hartspier celcyclus activiteit en de hypertrofe response. MiR-125a induceert hartspier CDKi expressie *in vivo* en *in vitro*,

versterkt celgroei, en vermeedert contractiliteit van het hart en de contractie frequentie en amplitude van hartspieren. MiR-125a is daarom een bemiddelaar van cardiomyocyte differentiatie en celcyclus activiteit. Of miR-125a en zijn controle over celcyclus-herintrede een rol spelen in falen van het hart is onderwerp van toekomstig onderzoek.

Tenslotte, in **hoofdstuk 7** vatten we de bevindingen van onze studies samen en stellen we dit ter discussie in een breder perspectief. Bovendien bespreken we de mogelijkheden en beperkingen van miRNA-gebaseerde therapeutische strategieën en de mogelijke toepasbaarheid hiervan in de kliniek.

